

**Heikki Lukkarinen**Dosentti, lastentautien erikoislääkäri  
Koordinaattori, Harvinaissairauksien yksikkö, Tyks, VSSH

# Kystiseen fibroosiin tulossa uusia lääkehoitoja

Kystinen fibroosi on esimerkkitauti monogeenisten tautien lääkekehityksestä. Uudet lääkkeet saattavat muuttaa merkittävästi potilaiden hoitoa tulevaisuudessa. Harvinaislääkkeille tyypillisesti uusien mutaatio-spesifisten hoitojen kipeänä kääntöpuolena on kuitenkin korkea hinta.

**K**yستinen fibroosi (cystic fibrosis, CF) on valkoisen väestön yleisin, resessiivisesti periytyvä aineenvaihduntatauti ja sitä sairastaa maailmanlaajuisesti yli 70 000 ihmistä. Suomessa tauti on kuitenkin hyvin harvinainen ja sen esiintyvyys on vain noin 1/25 000. Taudin esiintyvyys muissa länsimaissa on noin 1/2 500.

Maailmanlaajuinen yleisyys on syy siihen, että varhaisimmat yritykset geeniterapiahoidoissa suunnattiin juuri kystiseen fibroosiin. Tautiin on etsitty parantavaa hoitoa jo yli kolmen vuosikymmenen ajan. Tämä kuvaa hyvin monogeenisten tautien geeniterapian hankaluutta, vaikka merkittäviä edistysaskeleita on jo tapahtunut.

Geeniterapian vaikeus on johtanut siihen, että tutkijat ovat kohdentaneet lääketutkimukset viallisen proteiinin rakenteen korjaamiseen. Tämä on luonut uuden lääketutkimusalueen, joka on johtanut myös uusien kystisen fibroosin hoitoon tarkoitettujen lääkkeiden syntymiseen. Geeniterapioita tutkitaan edelleen laaja-alaisesti kystisen fibroosin

hoidossa, mutta toistaiseksi ne eivät ole kliinisessä käytössä.

## Taudin oireet johtuvat sitkeän liman tukkivasta vaikutuksesta

Kystinen fibroosi johtuu cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) kloridi-ionikanavan häiriöstä, joka huonontaa kloridi-ionin kuljetusta epiteelisoluissa. Samalla myös veden ja natriumin kulku häiriintyvät. Tämä johtaa kystistä fibroo-

sia sairastavan potilaan limakalvojen kuivumiseen ja sitkeän liman kertymiseen etenkin hengitysteihin, haimaan, maksaan ja suolistoon. Taudin oireet aiheutuvat pääosin sitkeän liman tukkivasta vaikutuksesta.

Sairauden tavallisin muoto on etenevä, ja elinaikaennuste nykyhoidolla on 40–50 vuotta. Erilaiset mutaatiot aiheuttavat eri vaikeusasteisia tauteja, jonka vuoksi lievemmat tautimuodot saattavat jäädä edelleen diagnosoimatta.



Geneettisten harvinaistautien hoito on murroksessa.

©iStock/iLex

## CFTR-geenimutaatioita tunnetaan lukuisia

Erilaisia CFTR-geenimutaatioita tunnetaan kaikkiaan lähes 2 000. Euroopassa yleisin mutaatio on F508del, jota kantaa noin 70 % Pohjois-Euroopan väestöstä ja koko Euroopan alueella 50–88 % kystistä fibroosia sairastavista potilaista. Suomessa on kaksi valtamutaatiotyyppiä (394delTT ja F508del), jotka aiheuttavat noin 70–90 % kaikista tapauksista.

Mutaatiotyyppit jaetaan karkeasti kuu-teen eri luokkaan, jotka johtavat yleis-teen joko proteiinin puuttumiseen tai kanavan poikkeavaan rakenteeseen ja toimintaan. Tämä luo haasteen lääkehoidolle, koska ilman geeniterapiaa hoito on mutaatoriippuvaista.

## Uudet lääkehoidot ovat mutaatiospesifisiä

Markkinoille on jo tarjolla lääkeaineita luokan 1, 2 ja 3 mutaatioille. Kaikilla lääkkeillä on jo myyntilupa ja käyttö-aihe Yhdysvalloissa. Suomeen lääkeaineet eivät vielä ole rantautuneet.

Mutaatiospesifisistä lääkehoidois- ta markkinoille tuli ensin ivakaftori (kauppanimi Kalydeco). Se on tarkoi- tettu luokan 3 mutaatioista aiheu- tuvan kloridikanavan säätelyosan toimintahäiriöön. Ivakaftori pakottaa CFTR-kanavan auki, ja näin kloridi- ionit pääsevät kulkeutumaan epiteeli- solun läpi limakalvolle. Lääkeaine on ollut läpimurto taudin hoidossa, koska kysymys on tablettivalmistees- ta, joka annostellaan kaksi kertaa päi- vässä. Jo nyt tutkimukset ja kliininen kokemus ovat osoittaneet lääkkeen tehokkaaksi, mikä tulee todennäköi- sesti vaikuttamaan potilaiden eliniän ennusteeseen. Kyseinen CFTR-mutaa- tio on erittäin harvinainen ja esimer- kiksi Suomessa lääkkeen käyttäjiä ei tiettävästi ole.

Toinen lääkeaine, atalureeni (Translarna), on suunnattu ensim- mäisen luokan mutaatioihin, joissa CFTR-proteiinikanavaa ei muodostu ennenaikaisen CFTR-geenin stop- signaalin vuoksi. Lääkeaine auttaa

ribosomeja ohittamaan geenin luen- nassa tämän kohdan ja näin syntyy lähes toimiva kloridikanava. Atalu- reeni on saanut myyntiluvan ensin vastaavanlaiseseen stop-mutaatioon Duchennen lihasdystrofiassa. Tämä on esimerkki siitä, että yksi lääkeaine, joka korjaa tiettyä geneettistä ongel- maa, voi olla tehokas eri geneettisten sairauksien hoidossa. Tyypin 1 mu- taatiot, joihin atalureeni auttaa, ovat harvinaisia kaikissa väestöissä.

## Yhdistelmävalmisteesta toiveita valtamutaatioon liittyvän sairauden hoitoon

Maailman valtamutaatio on F508del (tyypin 2 mutaatio), ja siihen liitty- vään sairauteen on kuumeisesti et- sittä lääkettä. Ensimmäinen onnistu- nut yritys on syntynyt yhdistämällä ivakaftori uuteen lääkeaineeseen nimeltään lumakaftori (yhdistelmä- valmisteen nimi on Orkambi). Kysei- sessä mutaatiossa ongelmana on CFTR-proteiinin ennenaikainen ha- joaminen ennen kuin CFTR kulkeutuu solun pintaan. Lumakaftori helpottaa CFTR-proteiinin kulkeutumista solun pintaan, jonka jälkeen ivakaftori au- kaisee kanavan. Vaikka osittain toimi- vaa CFTR-kanavaa saadaan enemmän solujen pintaan, on ymmärrettävää, että tilanne ei vastaa tervettä yksilöä. Yhdistelmävalmiste on kuitenkin klii- nisissä tutkimuksissa osoittautunut toimivaksi ja se on saanut myynti- luvan hiljattain niin Yhdysvalloissa kuin Euroopassa.

## Uusien lääkkeiden kääntöpuolena on korkea hinta

Kystinen fibroosi on erinomainen esi- merkki lääketutkimuksen kehitykses- tä geneettisten sairauksien hoidossa. Jo nyt markkinoille tulleet lääkeaineet tuovat paljon odotuksia ja toiveita varsinkin potilaille, mutta myös lääkäreille.

Uusien lääkkeiden ongelmana on korkea hinta, mihin terveydenhuolto- järjestelmämme eivät ole tottuneet. Lähes poikkeuksetta potilaskohtainen hinta nyt markkinoille tuleville kystisen fibroosin hoitoon tarkoite-

tuille lääkkeille on toistaiseksi noin 100 000–200 000 euroa/vuosi.

Harvinaisten tautien lääkekehitys on kallista, mutta parantavien tai merkit- tävästi elinikää pidentävien lääkeai- neiden markkinoille tulo houkuttaa myös taloudellisen hyödyn tavoitte- luun. Tämä johtaa yhteiskuntamme eettiseen keskusteluun yhdenvertai- suuden ja inhimillisen kärsimyksen hinnasta.

Uusien lääkkeiden kohdalla on usein kysymys vaurioita ehkäisevästä tehos- ta, jonka vuoksi lääkkeen todellinen teho tiedetään vasta pahimmillaan vuosikymmenien kuluttua. Nämä lää- keaineet eivät myöskään korjaa jo ke- hittyneitä vaurioita, vaan mitä aikai- semmin hoito aloitetaan, sitä parempi on todennäköisesti hoidon vaste.

Geneettisten harvinaistautien hoito on murroksessa. Uudet mahdollisuu- det tuovat paljon kaivattua toivoa potilaille, mutta samalla on välttä- mätöntä aloittaa keskustelu hoidon hinnasta, vaikuttavuudesta ja poti- laiden yhdenvertaisuudesta. Harvi- naistautien kohdalla taloudellinen priorisointi ei kuulu yksittäiselle lääkäri-llä, vaan lääkärin tehtävänä on huolehtia potilaan tasavertaisesta hoidosta ja hyvinvoinnista. ●

## KIRJALLISUUTTA

- About Cystic Fibrosis, Cystic Fibro- sis Foundation. [www.cff.org](http://www.cff.org)
- Boyle MP, De Boeck K. A new era in the treatment of cystic fibrosis: correction of the underlying CFTR defect. *Lancet Respir Med* 2013; 1(2): 158–63.
- Kinnunen S, ym. Spectrum of CF mutations in Finland: 18 years follow-up study and identification of two novel mutations. *J Cyst Fibros* 2005; 4(4): 233–7.

